

Über β -Hyperglobulinaemie bei Dermatosen

von

Reimar Kersting

aus Luckau/Niederlausitz

Aus der Universitätsklinik für Haut- und
Geschlechtskrankheiten Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. C.M.Hasselmann

Über β -Hyperglobulinaemie bei Dermatosen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Reimar Kersting

aus Luckau/Niederlausitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Professor Dr.A.Windorfer

Referent: Professor Dr.C.M.Hasselmann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.u.26.Nov.1962

Seinen Förderern
Dr. Lotti Palmen und
Dr. Karl Palmen in
dankbarer Verehrung!

Erlangen-Cuxhaven
Weihnachten 1962.

Reimar Kersting



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548821_0110

Zu Serum-Eiweiß-Untersuchungen stehen der Klinischen Chemie heute viele Methoden zur Verfügung. Diese Methoden sollen uns Aufschluß geben über den Aufbau, die Zusammensetzung und die Funktion der Serum-Eiweiße beim Gesunden sowie über die Abweichungen von der Norm bei pathologischen Veränderungen unter Berücksichtigung der Qualität und Quantität. Viele Methoden sind zu erwähnen, z.B. die Thymoltrübungsprobe, die Cadmiumreaktion, die Papier- und die freie Elektrophorese, die Ultrazentrifugierung und die Weltmannsche Reaktion. - Die schonendsten Methoden sind die Ultrazentrifugierung und Elektrophorese, denn durch die ist die Untersuchung der Proteine im nativen Zustand möglich.

Die freie Elektrophorese wurde von A.Tiselius eingeführt. Es ist die Sichtbarmachung des Vorganges, innerhalb dessen sich in einer Lösung der gelöste Stoff unter dem Einfluß eines elektrischen Feldes zu den Elektroden bewegt und lediglich etwas über die Bewegung eines Teilchens gegenüber dem Lösungsmittel aussagt. Die Geschwindigkeit, mit der sich ein elektrisch geladenes Teilchen im elektrischen Feld bewegt, ist proportional der Stärke des Feldes und liegt in der Größenordnung von 10^{-4} cm/sec bei einem Spannungsgefälle von 1 Volt/cm. Unterschiedlich geladene Teilchen gleicher Größe oder gleich geladene Teilchen unterschiedlicher Größe wandern im elektrischen Feld mit unterschiedlicher Wandergeschwindigkeit. Durch diese arteigene unterschiedliche

Wanderungsgeschwindigkeit können unterschiedliche Teilchen räumlich voneinander getrennt werden (Antweiler).

Wenn nach der elektrophoretischen Trennung ihre Konzentration bestimmt wird, so ist dies die quantitative Elektrophorese. Makroelektrophorese heißt es, wenn die Trennung mit Stoffmengen von mehr als 0,1 g vorgenommen wird. Die Mikroelektrophorese trennt Stoffmengen bis zu 1 mg.

Diese von A.Tiselius eingeführte freie Elektrophorese mit ihrer Erfassung der einzelnen Blut-Eiweiß-Fractionen brachte der Klinischen Chemie und somit der Medizin eine starke Erweiterung des humoralen Gesichtsfeldes. Mit der freien Elektrophorese wird nun die Wanderungsgeschwindigkeit der Eiweißteilchen im elektrischen Felde bestimmt, eine bestimmte Eigenschaft der Proteine, die als Diagnose-Hilfsmittel in Verbindung mit anderen klinisch-chemischen Proben recht beachtliche Erfolge bereits erzielt hat und weitere Einblicke in den immer noch nicht ganz geklärten Aufbau und die Funktionen der Proteine ermöglicht. Es sei hier noch einmal besonders hervorgehoben, daß Ergebnisse aus eiweiß- und blutchemischen Untersuchungen natürlich nur in Verbindung mit vielen anderen Untersuchungsdaten sowie den althergebrachten klinischen Untersuchungen wie Anamnese, Perkussion, Auskultation ihren diagnostischen Wert besitzen, wird doch immer wieder gehofft, sogar erwartet, daß eine bestimmte neu geschaffene Reaktion als Wundermethode uns Prognose, Diagnose und Therapie gemeinsam liefert, um so die bisher üblichen Methoden verlassen zu können.

An dieser Stelle möchte ich auf die überhaupt in Frage kommenden Methoden, unter besonderer Berücksichtigung der Elektrophorese zu sprechen kommen, die es ermöglichen, Proteine fraktioniert zu erfassen.

1. Die Fällung am isoelektrischen Punkt nach Hardy

Es gibt für jedes Protein eine bestimmte Wasserstoffionenkonzentration (H^+), bei der es besonders unstabil ist. Bei Globulinen führt dies zur Ausflockung, Albumine und Haemoglobin bleiben zwar gelöst, jedoch ist auch hier die erniedrigte Dispersion durch Messung der Viskosität gut nachweisbar. Diese so gekennzeichnete Zustandsgröße hat zwecks Charakterisierung eines Proteins außerordentliche Wichtigkeit erlangt und wird als Isoelektrischer Punkt bezeichnet. An diesem Punkt hat das Proteinteilchen weder eine positive noch negative Ladung gegenüber dem Lösungsmittel. Plasmaproteine sind normalerweise negativ geladen. Für die Blut-eiweißkörper, wie sie nach elektrophoretischen Ergebnissen eingeteilt werden, liegen die pH-Werte des isoelektrischen Punktes bei folgenden Werten:

Albumin	=	4,64
α -Globulin	=	4,8
β -Globulin	=	5,2
γ -Globulin	=	6,4
Fibrinogen	=	5,4

Um nun zum isoelektrischen Punkt zu gelangen, muß man deshalb ihrer Lösung eine kleine Menge von H^+ (Säure) zuset-

zen. Dadurch hört die ursprüngliche geringe Potentialdifferenz auf, die stabilisierende Ladung fällt weg, so daß nun die Proteinteilchen entweder Aggregation zeigen (Albumin) oder sogar ausflocken (Globuline).

2. Die Neutralsalzfällung nach Howe

Durch Zusatz von Natriumsulfatlösung von bestimmter Konzentration fallen bei einer bestimmten Temperatur (37° Celsius) mehrere Proteinfractionen nacheinander aus. Der Anteil der gelösten Proteine wird im Filtrat durch Stickstoffbestimmung ermittelt.

3. Die Äthanolfällung von Cohn

Durch Äthanol kann die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels stark herabgesetzt werden und somit auch die Proteinlöslichkeit in salzfreier Lösung. Um nun die Denaturierung des Eiweißes zu vermeiden, muß mit niedrigen Temperaturen gearbeitet werden (-5° Celsius). Bei diesem Verfahren gewinnt man außer den hochgereinigten Unterfraktionen noch eine Anzahl wirksamer Proteine (z.B. Glykoprotein, Lipoprotein, Fibrinogen, Prothrombin).

4. Die Ultrazentrifugierung nach Svedberg

Die Ultrazentrifugation dient dem Zweck, das Molekulargewicht kolloider Teilchen festzustellen. Durch hohe Umdrehungszahlen bis 60 000 U/min sedieren die verschiedenen Proteine, bedingt durch Größe und Gewicht, verschieden

schnell. Die verschiedenen Sedimentationsgeschwindigkeiten, abhängig von der Zähigkeit des Suspensionsmittels, Dichteunterschied der Teilchen und des sie umgebenden Mediums geben Aufschluß über das Molekulargewicht (500-6 700 000) und Zahl der Teilchen.

5. Unter den Serumlabilitätsproben

sind besonders hervorzuheben:

a) Die Weltmannreaktion mit dem Weltmannband, aufgebaut auf der Ca Cl_2 Hitzecoagulationsschwelle, gestattet eine Differenzierung zwischen akut-entzündlichem-exsudativ-nekrotischem Geschehen (hohe Coagulationsschwelle = schmales Weltmannband) und chronisch-entzündlichem-fibrös-produktivem Geschehen (erniedrigte Coagulationsschwelle = verbreitertes Weltmannband).

b) Die Hg Cl_2 Reaktionen (Takata, Mancke-Sommer, Grossche Reaktion) sind unspezifische Flockungs- und Trübungsreaktionen. Für den positiven Ausfall sind sogenannte Takata-Proteine verantwortlich, die nur beim Kranken vorhanden sind. - Alle Serumlabilitätsproben haben eine gewisse Leberspezifität.

6. Elektrophoresen

a) Die Papierelektrophoresen nach Labhardt und Staub.

Bei diesem modernen Analyseverfahren führt man die Elektrophorese statt im gebräuchlichen U-Rohr Apparat auf Filtrierpapierstreifen in der sogenannten feuchten Kammer durch, wobei sich die Kapillar- und Adsorptionseffekte des Filtrierpapiers mit den Elektrophoreseprozessen überlagern. Bei die-

sem Verfahren lassen sich z.B. Aminosäuren, Nucleoide, Vit. B-Komplex, Magenfermente und alkaloide Ionengemische voneinander trennen. Die Entwicklung der Aminosäuren, Peptide usw. kann mit Bromphenolblau erfolgen. Bei der Hochspannungspapierelektrophorese werden Spannungen von 2000-10 000 Volt angelegt, was eine Abkürzung der Laufzeit ermöglicht und damit der die Trennung vermindernenden Diffusion der Substanzflecken in das Papier. Die zu starke Erwärmung verhindert man durch Eintauchen in Kühlflüssigkeit.

b) Die Makroelektrophorese nach Tiselius

1937 wurde von A.Tiselius zum ersten Mal Methodik und Apparatur beschrieben. Jetzt konnten die elektrophoretischen Untersuchungen der angewandten Medizin als zusätzliche Untersuchungsmethode zugeführt werden, doch haftete ihr noch der Nachteil an, daß sie zeitraubend war und somit nur wenige Bestimmungen an einem Tage zuließ. Lange Dialyse- und Laufzeiten waren notwendig, Tiselius verwandte das schon 1864 von Toepler entwickelte Schlierenverfahren zur Sichtbarmachung der Grenzflächen; das Elektrophoresediagramm wurde fotografiert (lange Entwicklungszeit).

c) Die Mikroelektrophorese nach Antweiler

Das zeitraubende Handicap änderte sich, als durch H.J.Antweiler 1947 das Mikroelektrophoreseverfahren entwickelt wurde. Nach 60 Minuten konnten die Ergebnisse bereits ausgewertet werden; überdies sind nur geringe Plasmamengen 0,1-0,2 cm³ erforderlich. Außer der fotografischen Darstellung durch ein optisches System konnte jetzt durch ein interferometri-

ches Meßprinzip jeder einzelne Punkt des Elektrophorese-
diagramms berechnet werden, aus den Kurvenzahlen konnte man
jetzt die relativen Prozente der einzelnen Proteinfraktio-
nen mathematisch errechnen.

Nähere Erläuterungen zur Elektrophorese:

Wie schon erwähnt, bezeichnet man die Wanderung von Kol-
loiden in einem elektrischen Feld als Elektrophorese. Die-
se Wanderung kann nur dann erfolgen, wenn die Kolloide eine
elektrische Ladung tragen. Bei den Proteinen ist es stets
der Fall, weshalb sie sich besonders für die Elektrophorese
eignen.

Die Eiweißkörper bestehen aus peptidartig untereinander
verbundenen Aminosäuren mit freien Amino- und Carboxylgrup-
pen. Auf Grund ihrer Ladung können sie anodisch und katho-
disch wandern, abhängig von der Wasserstoffionenkonzentra-
tion des Milieus, in dem sie gelöst sind. Zeigen Proteine
im elektrischen Feld keine Wanderung, sich also neutral ver-
halten, ist der Grund in dem gleichmäßigen Vorhandensein von
positiven und negativen Ladungen zu suchen. Die Bluteiweiß-
körper wandern unter physiologischen Verhältnissen zur Anode,
sie liegen gemäß dem Wert ihres isoelektrischen Punktes als
Anionen, also mit negativer Ladung vor. Die einzelnen Pro-
teine können nur soweit erfaßt und abgetrennt werden, wie
sie bedingt durch ihre verschiedene Ladungsgröße - also auch
Wanderung im elektrischen Feld - sich voneinander trennen.
Besitzen Proteine verschiedener Zusammensetzung und Molekül-
größe gleiche Ladungen, so können sie elektrophorisch nicht

erfaßt, also auch nicht ausgewertet werden.

Prinzip: Gegen einen bestimmten Puffer dialysierten Serums wird mit einem Puffer bestimmter Ionenkonzentration (HCl-Veronal-Acetat-Puffer pH= 8,6) in einem bestimmten Verhältnis gemischt und in einem bei bestimmter konstanter Temperatur gehaltenen U-Rohr bei bestimmter Stromstärke und Spannung dem Durchfluß des Stromes unterworfen. Die Proteinteilchen wandern in diesem leicht alkalischen Milieu, hier negativ elektrostatisch aufgeladen, zur Anode. Auf Grund ihrer unterschiedlichen elektrostatischen Aufladung wandern diese Proteinteilchen verschieden schnell. Die Globuline α , β , γ folgen den Albuminen.

Einige Bemerkungen zu den einzelnen Fraktionen:

Die Kristallisierfähigkeit von Albuminen ist weder Ausdruck ihrer absoluten chemischen Reinheit noch ihrer Homogenität. Es ist vielmehr Ausdruck für gleichartige Baustruktur, Faltung der Polypeptidketten. Diese Voraussetzungen fehlen bei Globulinen, weil deren Struktur noch bedeutend heterogener ist. Dabei sind die α - und β -Globuline insbesondere chemisch recht heterogen, da sie noch Lipo- und Glykoproteine enthalten, während das γ -Globulin in serologischer Hinsicht heterogen ist, indem es noch eine große Zahl der verschiedenen Antikörper enthält. Die eigentliche biologische Wirksamkeit der Plasmaproteine geht ganz überwiegend von den Globulinen aus, während Albumin, das seine Peptidketten nur aus Aminosäure aufbaut, mehr colloidchemische (Stabilität) und physikalisch-chemische Funktionen erfüllt. Im kranken Organismus findet

man nie eine absolute Zunahme des Albumingehaltes über die Norm der physiologischen Schwankungsbreite, dagegen regelmäßig eine Zunahme des Globulins. Diese letztere geht oft parallel mit einer entsprechenden Abnahme des Albumins.

Da für die klinische Bewertung die Elektrophoresedaten große Bedeutung erlangt haben, gebe ich hier eine vergleichende Zusammenstellung wieder, und zwar einmal eine Tabelle von Dole, der 15 normale Personen untersuchte:

Alb.	α -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.	Barbitursäurepuffer
60,3	11,8	12,1	11,0	pH = 8,6

dann eine Tabelle von Wernsdörfer, der die Seren von 100 normalen Personen untersuchte:

Alb.	α -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.	Michaelispuffer
58,8	9,4	11,6	19,4	pH = 8,6

zum anderen eine Tabelle aus eigenen Versuchen an 35 normalen Personen:

Alb.	α -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.	-Veronal-Acetat-I.
60,2	9,1	13,2	17,5	pH = 8,6/Michaelis

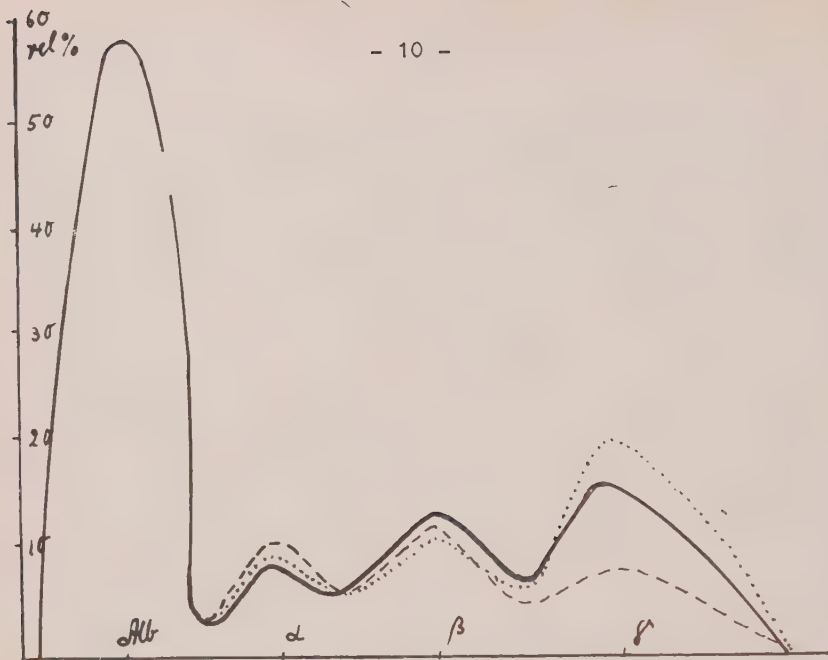
Alle Ergebnisse wurden mit der freien Elektrophoreseapparatur nach Antweiler gewonnen.

Anschließend die drei Kurven übereinanderprojiziert.

Kurve Dole: gestrichelt.

Kurve Wernsdörfer: punktiert.

Kurve Kersting: ausgezogen.



Man hat gelegentlich den Elektrophoresemethoden den Vorwurf machen wollen, daß die von ihnen getrennten Unterfraktionen weder chemisch noch biochemisch einheitliche Substanzen darstellen, allein man wird nie eine Methode entwickeln können, welche in einem Arbeitsgang alle Komponenten der Plasmaproteine gesondert auftrennt.

Über die Bildungsstätten der Blutproteine ist wenig bekannt. Es scheint festzustehen, daß die Albumine und das Fibrinogen in der Leber, die Globuline im RES gebildet werden. Die Plasmazellen des Knochenmarks, speziell ihre Zellkerne, sollen an der Bildung pathologischer Globuline beteiligt sein, ebenso die Monocyten des Blutes, die zur Leber in enger Beziehung stehen (Wuhrmann). Allgemein wird angenommen, daß ein unbekanntes Regulationszentrum des ZNS die zentrale Steuerung des Proteinstoffwechsels und des Blutes inne hat. Es wäre noch zu

erwähnen, daß durch die Forschungen von Cohn und Whipple bekannt wurde, daß die Albumine als Colloide etwa 80% des osmotischen Druckes des Blutes aufrechterhalten, der für den normalen Austausch von Nahrungs- und Schlackenstoffen zwischen Blut und Gewebe erforderlich ist. Den Albuminen kommen besondere Transporteigenschaften zu, sie binden z.B. Vitamine, Hormone, Farbstoffe und Medikamente. Die α -Globuline enthalten Lipo- und Glykoproteine und transportieren hauptsächlich Kupfer. Die γ -Globuline sind Träger der Antikörper. Auf die Aufgabe der β -Globuline möchte ich an späterer Stelle zu sprechen kommen.

Betrachten wir nun einmal die Haut unter dem Gesichtspunkt der Proteine. Es bestehen Wechselbeziehungen zwischen der Haut und dem übrigen Organismus. Die Überträgersubstanz ist das Blut und somit sind es auch die Bluteiweiße. Bei Störungen im Nahrungshaushalt und bei Erkrankungen innerer Organe kann es zu Veränderungen der Haut kommen, z.B. Diabetes. Ebenso kennen wir aber auch Hauterkrankungen, die rückläufig Dysfunktionen innerer Organe erzeugen können, z.B. Leber und Niere. Oftmals ist es sehr schwer zu entscheiden, ob die Dermatoze die Reaktion auf die innere Erkrankung ist oder ob die Dermatoze gleichzeitig mit innerer Mitbeteiligung erfolgt, oder ob endlich die cutane Veränderung der primäre Noxe ist, die sekundär einen Reiz zur Veränderung innerer Organe auslöst.

Die Fortschritte der Proteinchemie, die verbesserten Methoden zur Differenzierung, Charakterisierung und Trennung der

Proteine eröffnete auch für das Studium der Serum- und Plasmaproteine neue Möglichkeiten (Leinbrock, Hasselmann und Lohhaus). Einen dieser Fortschritte brachte die Elektrophorese für die Dermatologie. Die weitgehenden Proteindifferenzierungen durch Elektrophorese eröffneten neue Möglichkeiten für das Studium der Wechselbeziehungen zwischen Dermatosen und gleichzeitig bestehenden Blutplasmaeiweißveränderungen der Erkrankten. Diese Veränderungen mit dieser neuen experimentellen Methode zu verfolgen, ist bei Hautkrankheiten besonders reizvoll, weil dabei die krankhaften Veränderungen gut sichtbar sind und dadurch ihre Art, Lokalisation und Ausdehnung in Korrelation zu den Ergebnissen der Elektrophoresediagramme gestellt werden können (Leinbrock).

Seit 1945 werden Makroelektrophoreseuntersuchungen nach dem von Tilesius entwickelten Verfahren angestellt. Aber erst das von Antweiler vereinfachte Mikroverfahren ließ Serienuntersuchungen und somit eine häufige Kontrolle des Serums während eines Krankheitsverlaufes zu. Seit 1952 gehört die Elektrophorese immer häufiger an Kliniken zu den Routineuntersuchungsmethoden.

Robert stellte die ersten Elektrophoreseuntersuchungen bei Dermatosen an, und im Laufe der Jahre bis heute sind immer mehr Zusammenhänge zwischen Hauterkrankungen und Eiweißveränderungen gefunden worden.

Unter normalen Verhältnissen finden wir beim klinisch Gesunden eine Euproteinämie, bei der die Bluteiweißkörper in quantitativer und qualitativer Beziehung eine normale Zusam-

mensetzung bezüglich des Fibrinogens, der Globuline und der Albumine innerhalb ihrer nicht sehr engen physiologischen Schwankungsbreite aufweisen. Unter krankhaften Umständen, bei denen die Bluteiweiße in mannigfaltiger Weise sowohl in ihrer Gesamtheit wie in ihren einzelnen Fraktionen in Mitleidenschaft gezogen werden können, sprechen wir von "Dysproteinämie".

Im nun folgenden möchte ich versuchen, ob sich besondere Beziehungen und eventuell Gesetzmäßigkeiten zwischen Dermatosen und Veränderungen in der β -Fraktion der Globuline feststellen lassen.

Die Aufgabe der β -Globuline ist offensichtlich folgende: Trägereigenschaft für Lipo- und Glukoproteide, Transportmedium für Eisen, Phospholipide, Vitamine und Hormone. Die β -Globuline enthalten Serumesterase, $3/4$ des Thrombins und Prothrombins im gebundenen Zustand. $1/3$ des Isohämagglutinins wird von dieser Fraktion gestellt, ebenso konnte der Anti-Rh-Faktor in der β -Fraktion nachgewiesen werden. β -Globulin ist vermehrt vornehmlich bei entzündlichen Prozessen und beim nephrotischen Syndrom.

Wie oben schon erwähnt, liegt der Mittelwert des β -Globulins bei $\beta = 13,174 \%$, mit der Streuung von $\pm 2,096 \%$ nach der Formel:

$$\sqrt{\frac{\sum (x-m)^2}{n}}$$

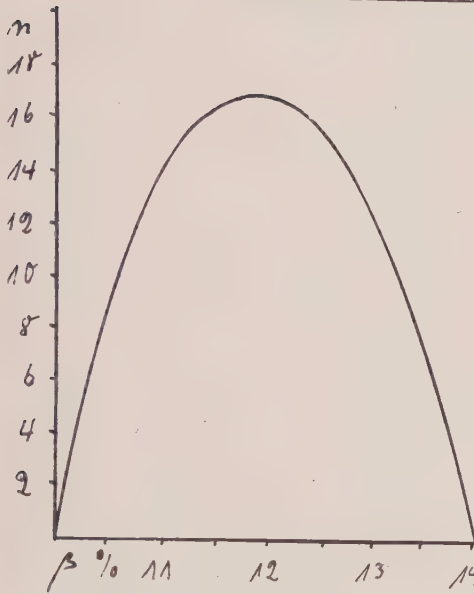
Diesen bestimmten Wert dürfen wir aber nicht als absolut betrachten, zumal sich Schwankungen schon dadurch ergeben, daß der Serumpolypeptidspiegel im Laufe eines Tages Veränderungen

gen erfährt, bedingt durch den Ab- und Umbau des Nahrungseiweißes und Zellstoffwechsels. Es empfiehlt sich daher, die Blutentnahme für die Elektrophorese im sogenannten "Nüchternzustand" zu machen, um diese Schwankungen weitestgehend auszuschalten.

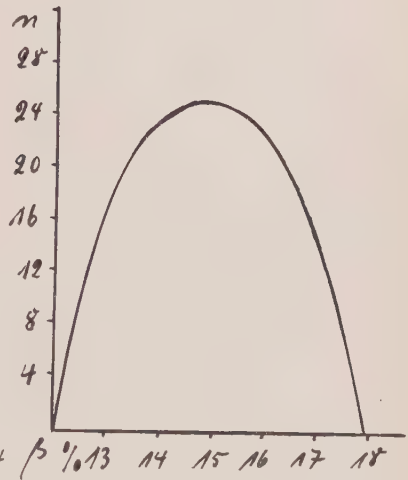
Schon auf dem XI. internationalen Dermatologenkongreß 1957 wurde aus der Erlanger Hautklinik über 2600 Elektrophoresen berichtet. Für meine speziellen Untersuchungen über Erhöhungen der β -Globuline standen mir 1400 Elektrophoresen der letzten drei Jahre aus unserer Klinik zur Verfügung. Schon am Anfang der Sichtung der Elektrophoresen fiel mir auf, daß bei alten Patienten fast ausnahmslos die β -Globuline erhöht waren. So unterteilte ich das gesamte Krankengut in die entsprechenden Altersdekaden und fand schließlich erhebliche Unterschiede für die β -Globulinwerte, die in ihrer Verteilungskurve z.T. erheblich über die Grenzen des Mittelwertes incl. seiner Streuung (11,1-15,2 %) hinausgingen.

Anschließend bringe ich die Kurven der 8 Altersdekaden:

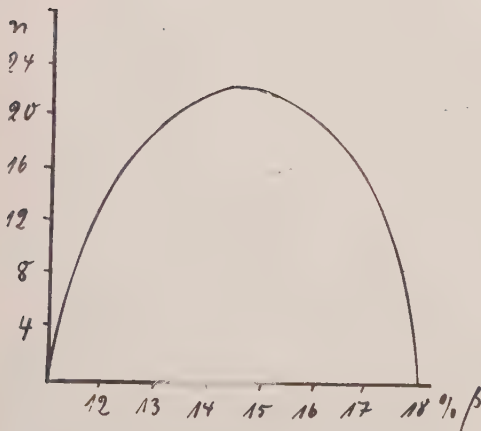
Streuungskurven der Dekaden.



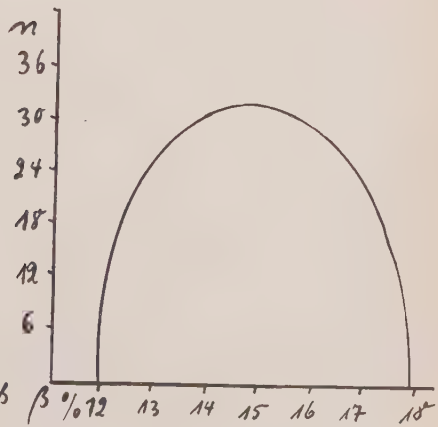
Dekade 10-19 J.



Dekade 30-39 J.

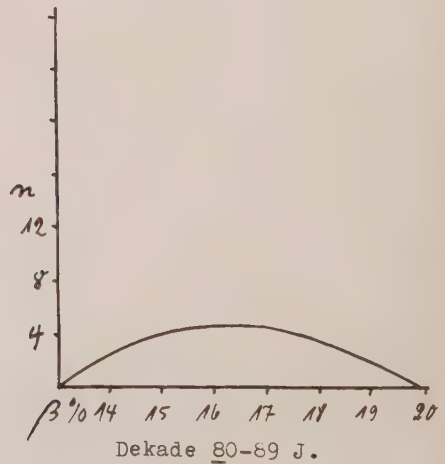
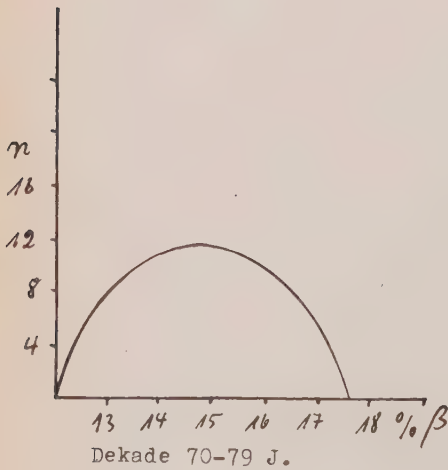
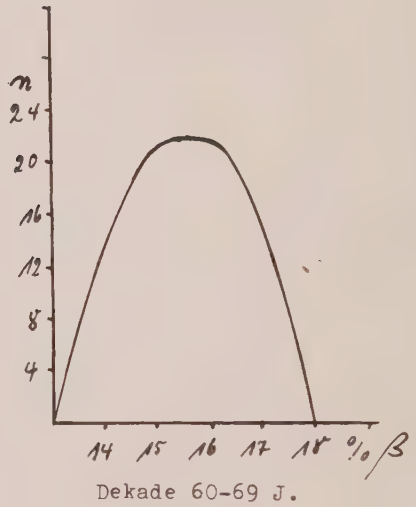
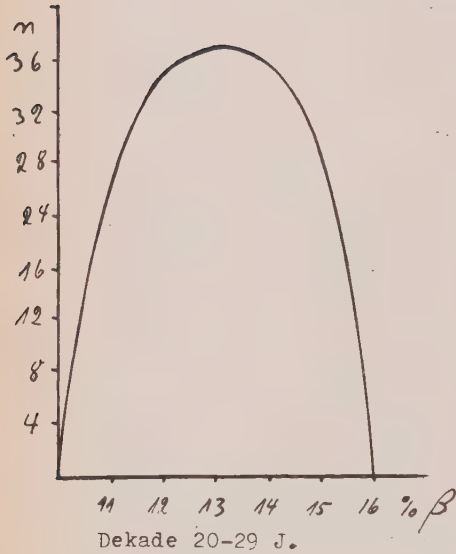


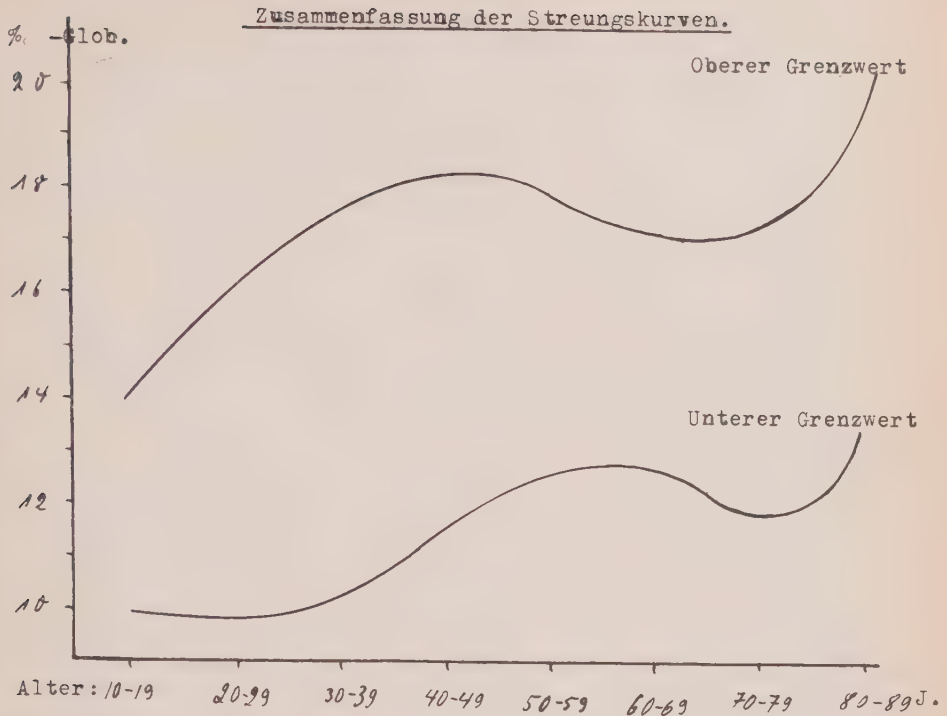
Dekade 40-49 J.



Dekade 50-59 J.

Streungskurven der Dekaden.





Von meinen 1431 untersuchten Elektrophoresen waren bei 326 Patienten die β -Globuline erhöht. Die erhöhten Fälle habe ich anschließend in Relation zu den nicht erhöhten Fällen gesetzt, um den prozentualen Anteil bei den einzelnen Krankheitsbildern zu erfassen.

Tabelle: Aufteilung nach Höchstbeteiligung an prozentualer β -Erhöhung in Prozenten (nur reine Aufzählung).

1. Morbus Duhring	3:2	= 66,6 %
2. Ca	22:13	= 54,5 %
3. Purpura	8:4	= 50 %
4. Pemphigus vulg.	26:13	= 50 %

5. Mykosis fungoides	9: 4	= 44,4 %
6. Ulcus cruris	67:29	= 43,3 %
7. Exanthem	41:16	= 39,0 %
8. Ekzem	416:138	= 33,2 %
9. Psoriasis vulg.	73:22	= 30,1 %
10. Furunkulose	12: 3	= 25,0 %
11. Morb. Herxheimer	4: 1	= 25,0 %
12. Urticaria	67:16	= 23,9 %
13. Neurodermitis	82:19	= 23,2 %
14. Lupus vulg.	19: 4	= 22,2 %
15. Cheiropodopompholyx	40: 9	= 22,2 %
16. Morbus Boeck	5: 1	= 20 %
17. Pruritus	36: 7	= 19,4 %
18. Erythrodermie	32: 6	= 18,9 %
19. Herpes zoster	17: 3	= 17,7 %
20. Erysipel	6: 1	= 16,7 %
21. Lues	7: 1	= 14,2 %
22. Alopecia	14: 2	= 14,2 %
23. Lupus Eryth.	43: 6	= 14 %
24. Mykosen	20: 2	= 10 %
25. Akne	21: 2	= 9,5 %

Bei 3 Erkrankungen mit Morbus Duhring beispielsweise zeigten nur 2 eine Erhöhung der β -Globuline im Sinne einer pathologischen Veränderung. Da bei diesem Zahlenverhältnis der Zufall eine zu große Rolle gespielt haben könnte, entfällt eine weitere Auswertung. Ähnliche Verhältnisse finden wir beim Lupus vulgaris, Herpes zoster, Lupus erythematodes und ähnlichen. Unter Berücksichtigung dieser Umstände verbleiben nur wenige Dermatosen für eine nähere Auswertung.

I Karzinome

Die obige Tabelle läßt erkennen, daß bei 54,5 % der Untersuchten eine Erhöhung der β -Globuline stattgefunden hat. Das blut-

chemische Bild der malignen Tumoren ist weitgehend vom jeweiligen Stadium von stattgefundenen Metastasen abhängig, wobei besonders Lebermetastasen starken Einfluß auf das Elektrophoresebild haben. Ich habe bereits erwähnt, daß bei Leberprozessen (Hepatitis, Leberzirrhose, Okklusionsikterus) die β -Globulinerhöhung fast regelmäßig auf den Diagrammen abzulesen ist. Hier ist also besondere Vorsicht am Platze, denn die Erhöhung kann nur vorübergehend sein, wie es bei entzündlichem Geschehen der Fall ist. Ein häufiger typischer Befund, besonders bei bestehenden Metastasen, ist ein etwa gleichmäßiger Anstieg aller Globulinfraktionen auf Kosten der Albumine, weshalb auch die Blutsenkung erhöht ist, die Weltmann-Reaktion mehr oder weniger stark nach links verschoben ist und die Kadmiumreaktion oft positiv ausfällt. Mit längerer Dauer nimmt schließlich auch das Gesamteiweiß ab.

Zusammenstellung der Carcinomfälle

	Ges.E.	Alb.	G l o b u l i n e		
			α	β	γ
1. K.B.	6,9	41,7	11,0	18,3	29,0
2. K.S.	7,2	63,0	10,1	18,3	8,6
3. H.H.	7,5	57,6	9,0	18,0	15,4
4. W.G.	7,5	54,2	10,4	19,7	15,7
5. W.K.	7,0	50,0	7,8	21,9(!)	20,3
6. B.K.	7,9	54,7	9,2	19,7	16,4
7. K.B.	8,9	50,8	9,5	17,9	21,8
8. H.D.	7,5	55,6	11,0	18,9	14,5
9. B.D.	8,7	46,3	14,2	19,5	20,0
10. A.N.	7,9	55,6	6,4	21,9 (!)	16,9
11. J.F.	6,2	49,7	15,1	18,6	16,6
12. F.S.	7,2	58,6	9,4	17,8	14,2
13. E.S.	7,3	50,1	10,2	20,9(!)	18,8

Nur in zwei Fällen meiner Zusammenstellung (in der Tabelle die beiden erstgenannten Fälle) konnte eine Erhöhung, bzw. Erniedrigung der Werte der α - und β -Fraktion festgestellt werden. Beim Gesamteiweiß konnte ich, wie auch schon andere Autoren, eine leichte Verringerung proportional zur Dauer des Prozesses feststellen. Unterschiede im Serum-Eiweiß-Bild zwischen spinozellulären und basozellulären Hautcarcinomen konnten vorerst nicht festgestellt werden, zumal die Anzahl von nur 13 Fällen eine relativ kleine Zahl ist. -

II Purpura

Die Purpura, unbeschadet ihrer speziellen Genese, zeigt im histologischen Bild eine Dermatitis mit exsudativ-entzündlichen Vorgängen vor allem im Corium mit Blut- und Lymphgefäßerweiterungen und punktförmigem Blutaustritt ins Gewebe; man kann sie auch als "hämorrhagisches Exanthem" ansehen. Diese Vorgänge, im Gegensatz zu sekundär folgenden Veränderungen in der Epidermis, scheinen das Serumeiweißbild wesentlich zu beeinflussen. Wir finden lymphoide Zellen retikulärer Abkunft im Sternalmark und pathologische Makroglobuline (pathologische Bluteiweißkörper der Euglobinfraktion) im Blut, oft verbunden mit Purpura hyperglobulinaemica. Über einen Kranken, bei dem elektrophoretische Serumeiweißanalysen nach Tiselius durchgeführt wurden, berichtet Oberste-Lehn. Bei 11,08 % Gesamtprotein wurde ein elektrophoretisches Serumproteinspektrum von 20,08 % Alb., 3,6 % α -Glob., 6,5 % β -Glob. und 61,8 % γ -Glob. erhalten. Ähnliche Ergebnisse mit hohen γ -Glob.Werten des Serums zwischen 35-55 % γ -Glob.

fanden Waldenström u.a. Wir selbst stellten acht Purpura-fälle fest, von denen vier eine erhöhte β -Glob. Fraktion aufwiesen. Bei allen Fällen waren die α - und γ -Glob. nicht über die Normwerte gestiegen; der β -Glob. Anstieg war immer auf Kosten der Albumine gegangen. Den β -Glob. Anstieg möchte ich mit dem Austritt von Blut in das Gewebe erklären, da die β -Glob. das Transportmedium für Eisen sind. Die in 50% aller Fälle festgestellten β -Glob. Fraktion Erhöhung ist ein Wert, der nur aus den Untersuchungen an vier Purpurafällen errechnet worden ist und daher nicht als geeignet erscheint, endgültige Angaben über β -Glob. Erhöhungen bei Purpuraformen zu machen.

III Pemphigus vulgaris

Diese Dermatoze charakterisiert sich durch mehr oder weniger starke Blasenbildungen und Blut- und Lymphgefäßerweiterungen in der Cutis bzw. Epidermis. Bei größeren nässenden und blasenbildenden Hautflächen kann man auch große Serumverluste feststellen, folglich läßt sich im elektrophoretischen Diagramm eine mehr oder minder starke Dysproteinaemie feststellen. Auffällig sind besonders hier die Unterschiede zwischen chronisch und akuten Verlaufsformen.

Die ersten elektrophoretischen Untersuchungen stellte auch hier Robert an. Er stellte damals schon eine Erhöhung bei den β -Glob. fest (15,4 - 17,8 %) und nur minimale γ -Glob. Erhöhungen, während die α -Fraktionen manchmal bis 23 % feststellen ließen. Mir selbst standen 26 Pemphigusfälle

zur Verfügung, von denen 13 Seren eine Erhöhung der β -Globuline zeigten. Was die beiden anderen Fraktionen betrifft, kann ich mich den Ergebnissen Roberts nicht anschließen. Die α -Fraktion war bei meinen Kranken durchweg innerhalb ihrer Normalwerte, die γ -Globuline dagegen sehr oft erhöht, ohne jedoch exponierte Werte zu erreichen. Die Albumine standen in Abhängigkeit zu den γ -Globulinen. Hier einige charakteristische Blutbilder:

G l o b u l i n e

Pat.	Alb.	α	β	γ
K.S.	47,8	12,2	17,2	22,8
J.S.	42,4	14,7	18,5	24,4
H.S.	43,3	10,6	17,7	28,4

Unter der Zufuhr wirksamer Chemotherapeutica (Germanin) und Hormonpräparate (ACTH, Cortiphyson) kann man akute Pemphigusformen klinisch bessern, sogar Heilungen erreichen. Die erheblich veränderten Serumproteindiagramme bewegten sich unter dieser Behandlung auf die Normwerte zu.

IV Morbus Duhring

Eine andere vom Pemphigus differentialdiagnostisch oft sehr schwer abtrennbare Dermatoze, die elektrophoretisch auch schon untersucht worden ist, ist die Dermatitis herpetiformis Duhring. Leinbrock und Lever berichten, daß bei ihren zwei Fällen nur geringgradige dysproteinaemische Verschiebungen mit geringen Hypalbuminaemie und leicht erhöhten α - und β -Globulin Werten bei fast normalen γ -Globulin Werten

zu beobachten waren.

Meine beiden Fälle zeigen folgendes Bild:

G l o b u l i n e

Pat.	Alb.	α	β	γ
F.K.	55,1	10,8	18,9	15,2
J.L.	53,4	10,9	20,2	15,5

Die α - und γ -Fraktionen bewegen sich beide im normalen Rahmen. Bei einem Vergleich zwischen Pemphigus vulg. und Morbus Duhring könnte man an Hand der γ -Globuline evtl. differentialdiagnostisch ein brauchbares Hilfsmittel gefunden haben. Der Pemphigus hat sehr oft erhöhte γ -Globuline, beim Duhring sind bisher noch keine Erhöhungen beobachtet worden.

V Toxische Exantheme (durch Arzneimittel etcetera)

Infolge eines Reizzustandes der Haut kann es bei Einwirkung kleiner oder kleinster Mengen schädlicher Substanzen, die auf einen normalen Organismus keinen sichtbaren Einfluß haben, zu Exanthenen kommen. Das klinische Bild zeigt so masern- oder scharlachähnliche Morphen mit Knötchen, Bläschen, Pustelbildung, Nässen und Krusten, blasenartigen Herden usw. Hier war bei 16 von 41 Patienten (= 39%) die β -Globulin-Fraktion erhöht. Oft konnte man Leukopenie mit relativer Lymphocytose feststellen. Die α -Fraktion schien auf Kosten der γ -Fraktion angestiegen zu sein, da die Albumine normale Werte zeigten. Ein typisches Bild oder sogar eine Systematik ließ sich aber aus den Erhöhungen der α - und β -Fraktion nicht erkennen.

VI Erythrodermie

Ähnliche Verhältnisse wie bei Toxischen Exanthemen finden wir bei der Erythrodermie. Beide Krankheitsbilder haben Entzündung, Nässen, Großflächigkeit und eine gewisse Oedembereitschaft gemeinsam. Je schwerer und ausgedehnter der Hautzustand war, um so erheblicher war der Gesamtproteinabfall, um so relativ und absolut niedriger die Albuminwerte, um so stärker vermehrt die α -Globulinwerte. Die β -Globuline zeigten manchmal subnormale Werte, die sich aber unter der Therapie wieder normalisierten. Bei der Erythrodermie fand ich nur bei 6 der 32 Patienten eine Erhöhung der β -Globulin-Fraktion. Die geringe Beteiligung gegenüber dem Arzneimittlexanthem ruft gelegentlich nur verhältnmäßig geringe Veränderungen des Blutbildes hervor. Mein höchster gefundener β -Globulinwert war 20%, demgegenüber bestimmten Hasselman und Lohhaus bei einer Salvarsanerythrodermie sogar einen Wert von 22,0% β -Globulin. Auch bei diesen Dermatosen muß man zwischen akut oder subakut entzündlich und chronisch entzündlichen Formen unterscheiden, denen in einigen Fällen ein typisches Elektrophoresediagramm entsprechen kann.

VII. Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis kann man als eine Art Stoffwechseldermatose auffassen, deren Ursachen in einer gestörten Keratinisierung im Sinne einer abwegigen Umwandlung der Sulfhydryl- in Disulfidgruppen zu suchen sind. Die Psoriasis zeigt

sehr wechselhafte Elektrophoresediagramme, die bei genauerer Betrachtung im engen Zusammenhang mit der Art und flächenhaften Ausdehnung der psoriatischen Effloreszenzen stehen. 73 Fälle standen mir zur Verfügung und bei nur 22 von ihnen waren die β -Globuline erhöht, die beiden anderen Fraktionen α - und γ -Globuline, waren abwechselnd erhöht bzw. erniedrigt; über letztere γ -Hypoglobulinaemie haben Hasselmann und Schneider schon berichtet. Bei näherer Untersuchung ließ sich zwischen universeller und exsudativer Psoriasis keine rechte Unterteilung im Verhältnis zu den wechselnden $\alpha + \gamma$ -Werten machen.

Eine italienische Forschungsgruppe berichtete mit Hilfe der Unterfraktionen von α - und β (α_{1+2} , β_{1+2}) -Globulinen über genauere Differenzierungen psoriatischer Erkrankungen. Mit unserem angewandten Verfahren (Bosskamp-Gerät nach Antweiler) können wir die α - und β -Globuline allerdings nicht weiter auftrennen, so daß wir uns in diesen Fällen beschränken müssen.

VIII Ekzem und Neurodermitis

Bei diesen Erkrankungen, deren Genese meistens unbekannt ist, beobachten wir entzündliche Vorgänge in der Epidermis bzw. im Papillarkörper, weiter akanthotische und parakeratotische Vorgänge in der Haut. Diese Effloreszenzen beeinflussen die Zusammensetzung der Serumproteine. Wenn wir hier das entzündlich-exsudative Erscheinungsbild mit dem eines Pemphigusvergleichen, stellen wir fest, daß es z.B. beim Ekzem weitaus schwächer ist, also können wir auch mit

dementsprechenden Elektrophoresediagramm rechnen, da die Serumeiweißverluste geringer sind. Leinbrock stellte als erster fest, daß beim chronischen Ekzem die Globuline des öfteren erhöht sind. Bei meinen Untersuchungen waren die Ekzemfälle am dankbarsten, da hier ein ausreichendes Material vorhanden war. Bei 416 Ekzemen zeigten 138 eine β -Erhöhung, was 33,2 % ausmacht. Wenn man die chronischen Ekzeme näher betrachtet, kommt man auf einen Prozentsatz von 42,6 % an β -Glob. Vermehrung. Auch zwischen exsudativen und trockenen Ekzemen waren Unterschiede festzustellen. Das exsudative Ekzem ließ eine häufigere Vermehrung der γ -Globuline erkennen; die β -Globuline spielten beteiligungsmäßig eine untergeordnete Rolle. Zusammenfassend läßt sich hier nur sagen, daß das chronische Ekzem mit 42,6 % eine β -Erhöhung aufwies, während die anderen Formen proportional zur Infiltration, Extension und Erscheinungsdauer geringere oder stärkere Dysproteinaemien zeigten.

Zur Neurodermitis läßt sich weniger sagen. Eine β -Erhöhung bei nur 23 % der hier nur 82 untersuchten Fälle ist eine zu geringe Ausgangsbasis. Sogar die γ -Globuline hatten bei dieser Dermatoze nur geringgradige Schwankungen aufzuweisen. Ich fand Werte von 11,9 - 23,2 %, wozu aber noch zu sagen wäre, daß fast alle γ -Globuline bei den β -erhöhten Fällen um 20 % lagen, und die oben erwähnten niedrigen Werte äußerst selten zu finden waren.

IX Mycosis fungoides

Bei der Mycosis fungoides werden erst im Tumorstadium elektrophoretisch meßbare Verschiebungen der Serumproteine signifikant. Robert beschreibt zwei Fälle aus dem Tumorstadium dieser Erkrankung. Sein erster Fall hatte eine Dysproteinaemie mit Hypalbuminaemie mit 46,1 % Albuminen, einer Erhöhung der α_2 -Globuline, eine unwesentliche Erhöhung der β -Globuline bei leicht ansteigenden γ -Globulinen (23,6 %). Es handelt sich um Veränderungen im Beginn des Tumorstadiums, die Werte entsprachen den Veränderungen im praemykotischen Stadium. Sein zweiter Fall schildert ein weiter fortgeschrittenes Tumorstadium bis zum letalen Ausgang. Während dieser Zeit (3 Monate) unter Anwendung einer Urethantherapie (147 g) war ein beträchtliches Fallen der Albuminwerte bis auf 41,5 % zu erkennen. Die α - und besonders β -Globuline stiegen weiter an, letztere bis auf 20,5 %, fielen dann wieder unter Absetzen des Medikamentes. Die γ -Globuline erfuhren sogar subnormale Werte.

Bei meinen Untersuchungen waren bei neun Patienten doch vier β -Globulin-Erhöhungen festzustellen. Wie sich aus untenstehender Tabelle ersehen läßt, befanden sich die γ -Globuline innerhalb oder unterhalb der üblichen Grenzen.

G l o b u l i n e

Pat.	Alb.	α	β	γ
F.K.	55,7	16,7	17,6	10,0
W.K.	53,9	6,7	23,2(!)	16,2
J.E.	57,3	11,2	17,8	13,7
G.P.	52,6	8,0	20,1(!)	19,3

Die α -Globuline waren in zwei Fällen leicht erhöht bis normal. Die anderen beiden Fälle lagen beträchtlich unter der Norm, die Albuminwerte zeigten keine wesentliche Veränderung. Leider fehlten mir Serienelektrophoreseuntersuchungen.

Zusammenfassung

Die elektrophoretischen Untersuchungen der Bluteiweißkörper geben uns bei vielen Dermatosen einen wertvollen Einblick in die Gesamtreaktionen des Kranken. Für eine Krankheit können bis heute noch keine spezifischen Elektrophorese-Diagramme erwartet werden. Die β -Globuline haben auch nach meinen Untersuchungen bei Dermatosen noch keine typischen und immer wieder zu erwartenden Erhöhungen. Beim Morbus Duhring können die γ -Globuline gegenüber dem Pemphigus vulgaris als differential-diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden, doch läßt die geringe Anzahl der Fälle keine unbedingte Sicherheit zu. Die β -Globuline können z.B. bei der Mycosis fungoides etwas über die Toxizität des applizierten Medikamentes aussagen. Bei Carcinomen, die in gut 50 % aller Fälle eine Erhöhung der β -Fraktion aufwiesen, ist der Grund hauptsächlich in der Leberbeteiligung zu suchen. Auch die Purpura wies in 50 % aller Fälle eine Erhöhung der γ -Globuline auf, doch läßt sich aus einem Verhältnis 8:4 nichts Endgültiges sagen. Bei anderen Hauterscheinungen wie z.B. dem Toxischen Exanthem und der Erythrodermie ist der Grund für die β -Globulin-Erhöhung in der Entzündung, Nässen und Großflächigkeit zu suchen. Chro-

nische Ekzeme zeigten bei 42,6 % eine β -Globulin-Erhöhung auf, wobei die Chronizität meines Erachtens der Grund zur Erhöhung war, da andere Ekzemtypen wesentlich geringere Werte aufzuweisen hatten.

An dieser Stelle möchte ich nochmals auf die von mir anfangs schon beschriebenen und als Kurven gezeichneten Altersdekaden hinweisen, was bei einem wirklich pathologisch erhöhten β -Globulin Wert besonders berücksichtigt werden muß.

Alle beschriebenen Dermatosen wiesen selten eine β -Globulin-Erhöhung mehr als in 50 % der jeweiligen Krankheitsfälle auf; die meisten lagen sogar weit unter diesem Satz und ließen auf Grund ihrer geringen Häufigkeit keine weiteren Schlüsse zu. Der diagnostische und differentialdiagnostische Wert der Elektrophorese bezüglich der β -Globuline für bestimmte Dermatosen ist nur bedingt. Ihr Wert besteht bisher nur in Verbindung mit anderen klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden. Er ist ein Hilfsmittel, das über Einzelfälle wertvolle diagnostische und differentialdiagnostische Hinweise vermittelt.

Literaturverzeichnis

- Dole, V.P. Clin. Invest. 23, 708 1944
- Antweiler, H.J. Die quantitative Elektrophorese in der Medizin 2.Auflage Springer 1957
- Tiselius, A. Ein neuer Apparat für die elektrophoretische Analyse. Trans Faraday Soc. 33, 524 1937
- Hasselmann und Lohhaus Elektrophoretische Untersuchungen des Bluteiweißes in der Dermatologie. 1950 Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 5/6 307-308
- Hasselmann und Schneider Über δ -Hypoglobulinaemie bei Dermatosen. Archiv f. klinische und experimentelle Dermatologie Bd.201 S. 478-483 1955
- Hasselmann Acta dermat venerol. Proc. 11th Internat. Congr. Dermat. 1957 Vol III p. 59-60
- Hasselmann Archiv f. klin. und experimentelle Dermatologie Bd.905, S.373-380 1957
- Angewandte Chemie (Lehrbuch) 1955 Seite 84
- Dittmer Papierelektrophorese. Jena Fischer 1956
- Lederer Papierelektrophorese. Amsterdam Elsevier 1955
- Wieland, Th. Angewandte Chemie 1955 Seite 257-260
- Scheurig, A. Beiträge zu den elektrophoretischen Untersuchungen 1954
- Jirgensons und Staumanis Lehrbuch der Kolloidchemie. Berlin Springer 1949
- Lohhaus, H. Elektrophoretische Untersuchungen bei Dermatosen 1950
- Labhard und Staub Helv. chim. Acta 30 1954.
- Wuhrmann und Wunderly Die Bluteiweißkörper des Menschen. Schwabe-Verlag 1957.

Lebenslauf

Ich wurde am 2. Juli 1935 als Sohn des Rechtsanwalts und Notars Dr. Wilhelm Kersting und seiner Ehefrau Annelise, geb. Bohnstedt, in Luckau/Niederlausitz geboren. Bis zum Oktober 1951 besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium in Luckau/Niederlausitz. Im November 1951 zog ich in die Bundesrepublik nach Cuxhaven. An der Oberschule für Jungen in Cuxhaven legte ich im März 1956 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich in Marburg/Lahn Zahnmedizin, legte dort im Oktober 1959 das Physikum ab und ging dann an die Universität Erlangen, an der ich im September 1962 das Zahnmedizinische Staatsexamen ablegte.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. C.M.Hasselmann für die Überlassung des Themas, sowie die großzügige Unterstützung und vielen Anregungen bei der Ausführung dieser Arbeit aufrichtig zu danken.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN